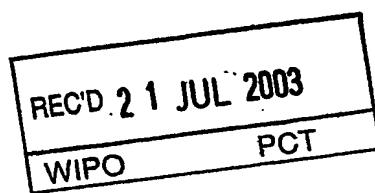


# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

05.07.2003



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 10 396.1

**Anmeldetag:** 07. März 2003

**Anmelder/Inhaber:** Carl-Fr. Coester, Unna/DE

**Bezeichnung:** Verwendung von Antihistaminika sowie pharmazeutische Wirkstoffkombination

**IPC:** A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 27. Mai 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Hlebiniger

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Best Available Copy**

**Dipl.-Chem. E.L. FRITZ  
Dr. Dipl.-Phys. R. BASFELD  
Dipl.-Ing. J. GRAEFE  
Patentanwälte  
M.-HOFFMANN  
B. HEIN  
Rechtsanwälte  
Ostentor 9  
59757 Arnsberg**

**PT 03/045  
07.03.2003/WO**

**Herrn  
Carl-Fr. Coester  
Hibbingser Weg 67**

**59427 Unna**

**=====**  
**"Verwendung von Antihistaminika sowie pharmazeutische  
Wirkstoffkombination"**  
**=====**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Antihistaminika sowie eine pharmazeutische Wirkstoffkombination umfassend ein Triazolinonderivat zur Behandlung von Morbus Parkinson.

5 Bei der Parkinson'schen Krankheit kommt es zum Abbau von Nervenzellen im Gehirn, die für die Produktion des sogenannten Dopamins benötigt werden. Dopamin gehört zu den Botenstoffen im Gehirn, die den Informationsaustausch zwischen benachbarten Nervenzellen ermöglichen. Durch den Rückgang von Dopamin beim 10 Parkinson Patienten überwiegen andere Botenstoffe, das heißt das Gleichgewichtsverhältnis der Botenstoffe ist gestört. Im Laufe der chronischen Erkrankung kommt es zu einem massiven Ungleichgewicht der Botenstoffkonzentrationen. Zu den Symptomen bei der Parkinson'schen Krankheit gehören insbesondere 15 Koordinationsschwierigkeiten und Störungen der Beweglichkeit.

In den meisten Fällen beginnt die Krankheit erst im fortgeschrittenen Lebensalter, insbesondere etwa zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. In selteneren Fällen setzt der Krankheitsbeginn aber 20 auch wesentlich früher ein, unter Umständen schon vor dem 30. Lebensjahr. Nach Schätzungen leiden weltweit mehr als eine Million Patienten an der Parkinson'schen Krankheit. Problematisch ist, dass oft die Krankheit im frühen Stadium nicht erkannt wird. Daher werden viele Patienten zunächst nicht behandelt.

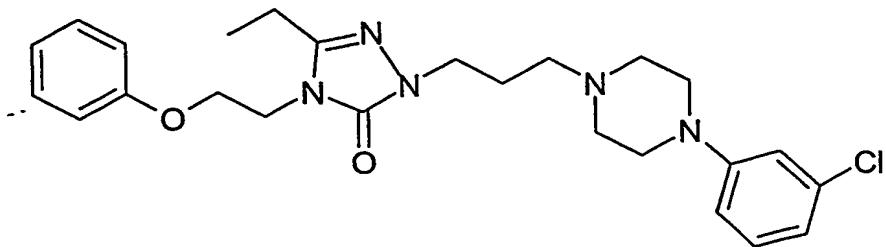
25 Eine der gängigen Behandlungsmethoden besteht darin, dass man den fehlenden Botenstoff Dopamin durch Zugabe entsprechender Arzneimittel ersetzt. Problematisch ist dabei, dass bei längerer Einnahme von L-Dopa dessen Wirksamkeit nachlässt, so dass die 30 Dosierung erhöht werden muss. Hohe L-Dopa Dosierungen führen jedoch zu einer Reihe von Nebenwirkungen und bei längerer Einnahme zu unerwünschten Spätfolgen. Dies ist insbesondere bei

denjenigen Patienten problematisch, bei denen die Krankheit bereits in vergleichsweise niedrigem Lebensalter ausbricht. Ein hoher Prozentsatz der mit L-Dopa behandelten Patienten zeigt bereits nach einigen Jahren motorische Störungen. Aus diesen Gründen ist man in 5 letzter Zeit verstärkt dazu übergegangen, insbesondere zu Beginn der Therapie sogenannte Dopaminagonisten einzusetzen, die dann teilweise im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit L-Dopa kombiniert werden.

0 Aus dem Stand der Technik ist Nefazodon, ein Phenoxyethyl-triazolinon-phenylpiperazin, als Antidepressivum bekannt geworden.

Es wird angenommen, dass die antidepressive Wirkung von Nefazodon mit der Verstärkung der Serotonergenaktivität im zentralen Nervensystem zusammenhängt. Als Wirkstoff wird in den 5 entsprechenden Arzneimitteln in der Regel das Nefazodonhydrochlorid verwendet. Dieses Mittel wird ausschließlich gegen depressive Erkrankungen eingesetzt. Vom Hersteller werden in der Gebrauchsinformation einige Nebenwirkungen angegeben, wobei als häufigere Nebenwirkungen betreffend das Nervensystem unter anderem angegeben wird, dass Störungen der Koordination von 10 Bewegungsabläufen (Ataxie) und Verlangsamung von Bewegungsabläufen auftritt. Hieraus schließt der Fachmann, dass Nefazodon zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit, bei der ja 15 unter anderem die vorgenannten Symptome auftreten, kontraindiziert ist. Der Fachmann hatte somit keine Veranlassung, die Wirksamkeit von Nefazodon bei der Behandlung von Morbus Parkinson zu prüfen. Über entsprechende Untersuchungen in dieser Richtung ist dem 20 Anmelder folglich nichts bekannt.

25 Die exakte Formel für Nefazodon ist beispielsweise in der DE 34 43 820 C2 wiedergegeben und entspricht der nachfolgend angegebenen



Nefazodon

5

Die genaue Bezeichnung nach der chemischen Nomenklatur lautet 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on. In der vorgenannten Druckschrift wird Nefazodon als antidepressiv wirksames Mittel bezeichnet. Weitere Indikationen werden nicht angegeben.

10

15

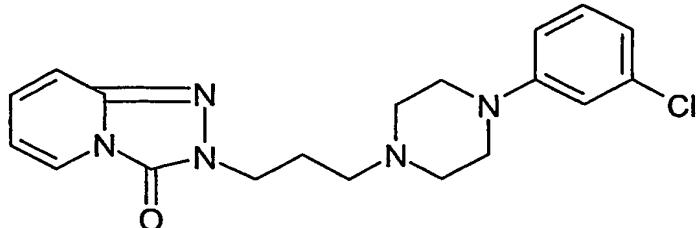
20

25

Aufgrund der oben genannten Tatsache, dass der Dopaminverbrauch bei Parkinson Patienten nach längerer Behandlungszeit zunimmt, verbunden mit der Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen und dem Auftreten von Langzeitschädigungen und angesichts der weiten Verbreitung der Krankheit, deren Häufigkeit zudem zuzunehmen scheint, besteht ein großes volkswirtschaftliches Bedürfnis daran, Medikamente zu finden, die eine Therapie ermöglichen, bei der die zu verabreichenden L-Dopamin-Dosen gesenkt werden können.

Die ältere nicht vorveröffentlichte Anmeldung DE 102 23 254.7, angemeldet am 24.05.2002, des Anmelders beschreibt bereits die Verwendung der Triazolinonderivate 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) beziehungsweise dessen pharmazeutisch verträgliche Salze und die Verwendung von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on (Trazodon) bei der Behandlung von Morbus Parkinson.

## Strukturformel II



5

Trazodon

Überraschenderweise konnte festgestellt werden, dass diese bislang nur als Antidepressiva bekannten Substanzen eine außerordentlich gute therapeutische Wirkung bei der Behandlung der Krankheitssymptome von Morbus Parkinson zeigen. Im Anschluss an diese medizinisch und volkswirtschaftlich bedeutsamen Erkenntnisse wurden weitere klinische Studien mit Versuchsreihen an Patienten durchgeführt, durch die die erstaunliche Wirksamkeit der genannten Wirkstoffe bestätigt werden konnte. Dabei wurden aber zunächst nur jeweils entweder Nefazodon oder Trazodon als Wirkstoff für sich allein bei der Behandlung von Patienten eingesetzt. Bei dem Wirkstoff Trazodon hat sich als nachteilig erwiesen, dass dieser bei den Patienten nach der Einnahme eine gewisse Müdigkeit erzeugt. Die Einnahme dieses Wirkstoffs durch den Patienten am Tage ist daher weniger empfehlenswert.

Bei der Behandlung der Parkinson-Patienten mit den bislang üblichen Dopamin-Medikamenten war es bislang bei der Einnahme des Dopamin-Mittels am Abend üblich, zusätzlich ein sogenanntes Depotmittel dem den Wirkstoff Dopamin enthaltenden Medikament beizugeben, da anderenfalls eine unerwünschte zu rasche Freisetzung des Dopamins im Stoffwechsel des schlafenden Patienten erfolgte, so dass in nachteiliger Weise die Wirkung des Dopamins

nicht über eine ausreichend lange Zeitdauer bis zum anderen Morgen hin anhielt. Die dabei üblicherweise verwendeten Depotmittel sind nach dem Stand der Technik sehr kostenaufwendig.

5 Die Verwendung von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on (Trazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon sowie von 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson ist in der älteren nicht vorveröffentlichten Patentanmeldung 102 54 822.6, die am 25.11.2002 angemeldet wurde, beschrieben. Weitere Patientenstudien im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben ergeben, dass bei manchen 5 Patienten, die mit Nefazodon beziehungsweise Trazodon gegen Morbus Parkinson behandelt wurden zwar eine recht gute Wirkung im Hinblick auf einen Rückgang der Symptome beobachtet wurde, allerdings konnte bei einzelnen Patienten eine herausragende Wirkung beobachtet werden. Da es für dieses unterschiedlich gute 0 Ansprechen auf die Wirkstoffe Nefazodon beziehungsweise Trazodon keine Erklärung gab, wurde dies zum Anlass genommen weitere Untersuchungen durchzuführen, um die Zusammenhänge aufzuklären.

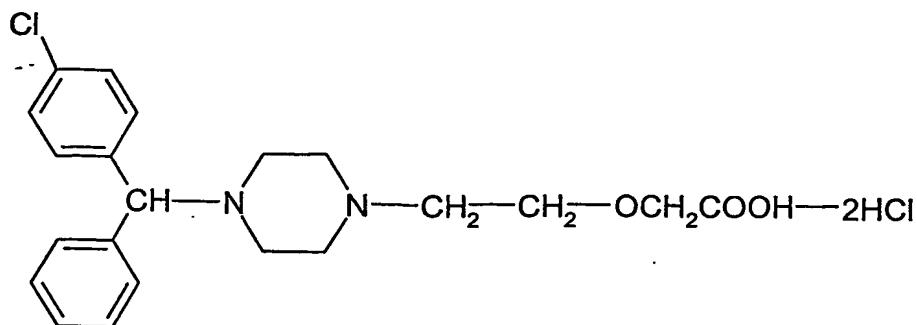
5 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein Medikament für die Behandlung von Parkinson-Patienten zur Verfügung zu stellen, welches eine weiter verbesserte Wirkung und eine größere Zuverlässigkeit zeigt, so dass es bei einer größeren Anzahl von Patienten erfolgreich einsetzbar ist.

Die Lösung dieser Aufgabe liefert die erfindungsgemäße Verwendung gemäß dem Hauptanspruch beziehungsweise eine pharmazeutische Wirkstoffkombination mit den Merkmalen des Anspruchs 6.

Im Rahmen der genannten weiteren Studien konnte überraschenderweise festgestellt werden, dass die Einnahme eines Antihistaminikums eine gute Wirkung bei der Behandlung der Symptome der Parkinson'schen Krankheit zeigt. Eine besonders gute 5 Wirkung zeigt das Antihistaminikum mit dem Wirkstoff Cetirizin beziehungsweise ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, insbesondere das Cetirizindihydrochlorid. Es handelt sich um ein relativ weit verbreitetes Antihistaminikum, welches zur Behandlung von Allergien wie beispielsweise Heuschnupfen, Juckreizbeschwerden 10 und dergleichen eingesetzt wird. Cetirizin hat den Vorteil, dass keine relevanten Nebenwirkungen bekannt sind. Das Arzneimittel ist sehr gut verträglich und kann sogar von Kindern eingenommen werden. Es wirkt relativ rasch und es sind keine nennenswerten 15 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt. In der Regel genügt eine einmalige tägliche Einnahme. Der Wirkstoff Cetirizin kann beispielsweise in Tablettenform eingenommen werden oder beispielsweise auch in Form einer Lösung oder Suspension, die oral zum Beispiel als Saft verabreicht wird. Das Arzneimittel ist in der 20 Regel rezeptfrei erhältlich. Der Wirkstoff Cetirizin wirkt dadurch, dass er das Histamin im Körper blockiert.

Nach den Literaturangaben handelt es sich bei Cetirizin um ein vorwiegend peripher wirksames Antihistaminikum. Im Vergleich zu 25 anderen Antihistaminika soll es eine nur geringe zentral sedierende Wirkung aufweisen. Die chemische Strukturformel von Cetirizindihydrochlorid ergibt sich aus der nachfolgend wiedergegebenen

Strukturformel III



Cetirizin

5

Trotz der geringeren zentral sedierenden Wirkung wird nach den Literaturangaben bei Gabe von Cetirizin beim Patienten eine Verringerung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit festgestellt.

0 Dies bedeutet, dass die Einnahme des Wirkstoffs bei Parkinson Patienten nach dem Stand der Technik kontraindiziert wäre. Um so überraschender sind die erfindungsgemäßen Feststellungen, dass insbesondere bei Kombination von Cetirizin mit Nefazodon und/oder Trazodon äußerst gute Erfolge in der Therapie von Morbus Parkinson erzielbar sind.

5 Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung des Wirkstoffs Cetirizin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in Verbindung mit einem der eingangs genannten Triazolinonderivate Nefazodon und/oder Trazodon zur Behandlung von Morbus Parkinson. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ebenfalls eine Wirkstoffkombination aus Cetirizin und Trazodon oder Cetirizin und Nefazodon, wobei diese Wirkstoffkombination als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung in der Therapie von Morbus Parkinson eingesetzt werden kann. Dies bedeutet, es kann eine Wirkstoffkombination von Cetirizin und Nefazodon oder Cetirizin und Trazodon in einem Arzneimittel vorliegen, es können beide

Wirkstoffe in getrennten Arzneimitteln vorliegen, die gleichzeitig eingenommen werden oder beide Wirkstoffe liegen in getrennten Arzneimitteln vor, die zu verschiedenen Zeiten eingenommen werden, jedoch in einer kombinierten Therapie. Die Einnahme des Cetirizins kann beispielsweise einmal täglich erfolgen, da die Wirkung einer Tablette erfahrungsgemäß 24 Stunden anhält. Der außerdem einzunehmende Wirkstoff Nefazodon oder Trazodon kann ebenfalls in Tablettenform als reiner Wirkstoff oder als pharmazeutisch verträgliches Salz vorliegen, beispielsweise in Form des Hydrochlorids. Der Wirkstoff Nefazodon und/oder Trazodon kann mehrmals täglich eingenommen werden, je nach Schwere der Krankheit, wobei eine übliche Einzeldosis bei Einnahme von Tabletten in der Regel zwischen etwa 50 mg und etwa 200 mg eines der Wirkstoffe liegt. Es können auch beide Wirkstoffe Nefazodon und Trazodon in einem Arzneimittel kombiniert werden. In diesem Fall kann die Wirkstoffdosis des einzelnen Wirkstoffs entsprechend reduziert werden.

In Fällen, in denen der Parkinsonkranke außerdem an Allergien leidet ist die Kombination von Nefazodon und/oder Trazodon mit dem Antihistaminikum Cetirizin besonders vorteilhaft, da gleichzeitig die Symptome der Allergie behandelt werden. Da von Cetirizin jedoch keine relevanten Nebenwirkungen bekannt sind, kann dieser Wirkstoff bedenkenlos auch über einen längeren Zeitraum von Parkinsonpatienten eingenommen werden, die nicht an Allergien leiden.

Die erfindungsgemäße Kombinationstherapie aus Nefazodon und/oder Trazodon und dem Antihistaminikum Cetirizin hat den Vorteil, dass eine außerdem gegebenenfalls noch erforderliche Einnahme von Dopamin in einer wesentlich geringeren Dosis erfolgen kann als ohne die Einnahme der zuvor genannten erfindungsgemäßen Wirkstoffe. Die Wechselwirkung des Antihistaminikums Cetirizin mit den

genannten Triazolinonderivaten, insbesondere mit Nefazodon oder Trazodon ist besonders überraschend, da eine Wechselwirkung zwischen dem Antihistaminikum und anderen am Markt befindlichen Parkinson-Medikamenten nicht festgestellt wurde. Die zwischen dem 5 Antihistaminikum und dem Triazolinonderivat offensichtlich bestehende Wechselwirkung kann bislang aufgrund der Komplexität der biochemischen und physiologischen Abläufe noch nicht wissenschaftlich erklärt werden. Die Anmelderin konnte jedoch feststellen, dass das Antihistaminikum die Wirkung des Nefazodons 10 beziehungsweise Trazodons bei der Behandlung der Symptome der Parkinson'schen Krankheit verstärkt.

**Patentansprüche:**

1. Verwendung von wenigstens einem Antihistaminikum oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Antihistaminikum Cetirizin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze umfasst.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese das Cetirizindihydrochlorid umfasst.
4. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel eine Einzeldosis an Cetirizin von wenigstens etwa 5 mg, vorzugsweise wenigstens etwa 10 mg umfasst.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Cetirizin in Tablettenform, als Lösung oder Suspension vorliegt.
6. Pharmazeutische Wirkstoffkombination enthaltend wenigstens ein Antihistaminikum oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon sowie wenigstens ein Triazolinonderivat als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung in der Therapie von Morbus Parkinson.
7. Pharmazeutische Wirkstoffkombination nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass diese als Antihistaminikum

Cetirizin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze umfasst.

8. Pharmazeutische Wirkstoffkombination nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass diese 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon umfasst und/oder 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on (Trazodon) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon umfasst.

9. Pharmazeutische Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens das Triazolinon in Tablettenform vorliegt, wobei eine für eine Einzeldosis vorgesehene Tablette zwischen etwa 50 mg und etwa 200 mg mindestens eines der Wirkstoffe Nefazodon und/oder Trazodon oder jeweils eine entsprechende Dosis beider Wirkstoffe enthält.

10. Pharmazeutische Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Antihistaminikum Cetirizin oder dessen Hydrochlorid umfasst.

11. Pharmazeutische Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass Cetirizin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in Tablettenform vorliegt und eine Einzeldosis wenigstens etwa 5 mg, vorzugsweise wenigstens etwa 10 mg dieses Wirkstoffs enthält.

### **Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verwendung von wenigstens einem Antihistaminikum oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson.